·论著·

不同新辅助化疗方案对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者免疫指标和肿瘤微环境的影响研究

裴蓓，成琳，许凌云*

【摘要】 **背景** 乳腺癌是临床常见的恶性肿瘤，严重影响女性群体的健康。尽管目前针对乳腺癌的靶向治疗体系较完善，但双靶治疗与单靶治疗的临床疗效差异尚不明确。**目的** 探究不同新辅助化疗方案对人表皮生长因子受体 2（HER2）阳性乳腺癌患者免疫指标和肿瘤微环境的影响。**方法** 收集 2017 年 9 月至 2021 年 9 月南京医科大学附属常州第二人民医院收治的 HER-2 阳性乳腺癌患者 92 例，随机分为研究组（曲妥珠单抗＋帕妥珠单抗＋多西紫杉醇治疗，*n*=46）和对照组（曲妥珠单抗＋多西紫杉醇治疗，*n*=46），比较两组患者临床治疗有效率及有效控制率、炎症因子水平、免疫学指标改变情况等。**结果** 治疗后研究组患者的临床有效率、有效控制率均高于对照组（$P<0.05$）。研究组患者治疗后外周血 CD_3^+、CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 水平均高于对照组，CD_8^+ 水平低于对照组（$P<0.05$）；研究组患者治疗后肿瘤坏死因子 α、干扰素 γ、白介素 6、白介素 8 水平均低于对照组患者（$P<0.05$）。研究组患者治疗后程序性死亡配体 1（PD-L1）的阳性细胞百分比≥ 25%、程序性死亡受体 1（PD-1）的阳性细胞百分比≥ 65% 均高于对照组（$P<0.05$），叉头框蛋白 P3（FoxP3）阳性细胞百分比≥ 0.45% 低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 曲妥珠单抗＋帕妥珠单抗＋多西紫杉醇的新辅助化疗可有效改善 HER-2 阳性乳腺癌患者免疫指标和肿瘤微环境。

【关键词】 乳腺肿瘤；HER-2 阳性；抗肿瘤联合化疗方案；分子靶向治疗；双靶治疗；肿瘤微环境；免疫指标

【中图分类号】 R 737.9 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0049

裴蓓，成琳，许凌云，不同新辅助化疗方案对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者免疫指标和肿瘤微环境的影响研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

PEI B，CHENG L，XU L Y. Effects of different neoadjuvant chemotherapy regimens on immune indicators and tumor microenvironment in HER-2-positive breast cancer patients［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Effects of Different Neoadjuvant Chemotherapy Regimens on Immune Indicators and Tumor Microenvironment in HER-2-positive Breast Cancer Patients *PEI Bei，CHENG Lin，XU Lingyun**

Breast surgery，Changzhou No.2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University，Changzhou 213003，China

**Corresponding author：XU Lingyun，Associate chief physician；E-mail：xulingyun1490@163.com*

【Abstract】 **Background** Breast cancer is a common clinical malignant tumor，which seriously affects the health of women. Although the current targeted therapy system for breast cancer is well established，the difference in clinical efficacy between double-target therapy and single-target therapy remains unclear. **Objective** To explore the effects of different neoadjuvant chemotherapy regimens on the immune indicators and tumor microenvironment in HER2-positive breast cancer patients. **Methods** A total of 92 patients with HER-2-positive breast cancer admitted to Changzhou No.2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from September 2017 to September 2021 were collected and randomly divided into the study group （trastuzumab+patuzumab+docetaxel therapy，*n*=46） and the control group （trastuzumab+docetaxel therapy，*n*=46）. The clinical efficiency rate and control rate，the changes of inflammatory factors levels and immunological indicators were compared between the two groups. **Results** The clinical efficiency rate and control rate after treatment of the study group were higher than those of the control group（$P<0.05$）. The peripheral blood CD_3^+，CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ levels were higher and CD_8^+ levels were lower in the study group than those in the control group after treatment （$P<0.05$），the levels of TNF-α，IFN-γ，IL-6 and IL-8 in the study group were lower than those in the control group（$P<0.05$）. The percentages of PD-L1-positive cells ≥ 25% and PD-1-positive cells ≥ 65% in the study group were higher than those in the control group，

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81502294）；常州市科技计划项目（CJ20160035）；常州市卫生健康委员会重大科技项目（ZD202016）

213003 江苏省常州市，南京医科大学附属常州第二人民医院乳腺外科

*通信作者：许凌云，副主任医师；E-mail：xulingyun1490@163.com

本文数字出版日期：2023-03-01

while the percentage of FoxP3-positive cells ≥ 0.45% in the study group was lower than that in the control group. **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy of trastuzumab + patuzumab + docetaxel can effectively improve the immune indicators and tumor microenvironment of HER-2 positive breast cancer patients.

【Key words】 Breast Neoplasms；HER-2 positive；Antineoplastic combined chemotherapy protocols；Molecular targeted therapy；Double target therapy；Tumor microenvironment；Immune index；

乳腺癌是临床常见的恶性肿瘤，也是女性发病率最高的恶性肿瘤，严重影响女性群体的健康。人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）阳性型属乳腺癌分类的一种，具有恶变程度高、进展速度快、侵袭力强、预后差等特点[1]。内分泌治疗对此型乳腺癌基本无效，但靶向治疗及化疗效果较好。曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 多西紫杉醇与曲妥珠单抗 + 多西紫杉醇是经典的双靶与单靶新辅助化疗方案[2]。既往多项临床研究结果显示，对于 HER-2 阳性的乳腺癌患者在行乳腺癌根治术前行新辅助治疗有可能获得病理完全缓解（pathologic complete response，pCR）[3-5]。但在临床治疗中，双靶治疗与单靶治疗对 HER-2 阳性乳腺癌的具体临床疗效差异尚不明确。为此，本研究采用以上 2 种不同新辅助化疗方案治疗 HER-2 阳性的乳腺癌患者 92 例，探讨其对机体免疫指标及肿瘤微环境的具体影响，为进一步明确新辅助化疗的疗效价值及临床合理选择靶向治疗方案提供更多依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取南京医科大学附属常州第二人民医院 2017 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 92 例 HER-2 阳性乳腺癌患者作为研究对象，采用随机数表法将患者平均分为研究组和对照组各 46 例，拟采用不同方案进行治疗。本研究经南京医科大学附属常州第二人民医院医学伦理委员会审核（201708-03），患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）入组患者依据女性乳腺癌筛查标准[6]诊断为 HER-2 阳性乳腺癌；；（2）至少存在 1 个可评估或可测量病灶；（3）乳腺癌分期为 TNM Ⅱ ~ Ⅲ期；（4）临床病史资料完整者。

1.2.2 排除标准 （1）免疫组化诊断为 HER-2 阴性的患者；（2）有重度心脏、肝脏、肾脏等器官功能障碍、急慢性传染病和其他恶性肿瘤者；（3）孕妇或哺乳期妇女；（4）存在周围器官、组织转移或远处转移者；（5）自身体质易过敏及对研究用药成分有过敏或禁忌者；（6）预期生存时间 <3 个月者；（7）依从性差者。

1.3 研究方法 将 92 位患者随机分为两组，并按照 TNM 分期、淋巴结数目、年龄等对患者进行分层。两组患者治疗均 2 周期，一个周期为 21 d。研究组治疗方案：曲妥珠单抗〔上海罗氏制药有限公司，国药准字 J2016003，440 mg（20 ml）/ 瓶〕+ 帕妥珠单抗〔上海罗氏制药有限公司，注册证号 S20180029，420 mg（14 ml）/ 瓶〕+ 多西紫杉醇〔江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20020543，20 mg（0.5 ml）/ 瓶〕，对照组治疗方案：曲妥珠单抗 + 多西紫杉醇。对照组患者按照曲妥珠单抗起始剂量 8 mg/kg 静脉滴注，第二疗程以 6 mg/kg 维持治疗；多西紫杉醇以 75 mg/m^2 剂量于 60 min 内静脉注射，第二疗程同前，严密观察患者体征。研究组患者在对照组患者治疗基础上加用帕妥珠单抗起始剂量 840 mg，60 min 内静脉输注完成，第二疗程静脉输注 420 mg，严密观察患者体征。患者接受治疗前均常规采用地塞米松加 5- 羟色胺 3（5-HT3）受体阻断剂预防副作用；用药期间严密观察肝脏、肾脏功能等。

研究组和对照组均于入组时通过病理活检采集样本。联合治疗 2 周期后实施乳腺癌根治术，切除肿瘤病灶及淋巴结，肿瘤组织送至本院病理科进行检查。

1.4 观察指标

1.4.1 一般资料 在患者入组时收集一般资料，包括年龄、体质指数（BMI）、吸烟情况、月经状态、TNM 分期、淋巴结状态及组织学分级。其中吸烟连续半年以上判定为有吸烟史；淋巴结分级依据 TNM 分期中淋巴结状态分级；组织学分级根据肿瘤细胞分化程度分为 G1（高分化）、G2（中分化）及 G3（低分化）。

1.4.2 临床疗效指标 依据实体肿瘤疗效评价标准（RECIST 标准）[7]评价患者治疗周期结束后的近期疗效，通过计算机断层扫描等影像学检测方法评估患者治疗效果，（1）完全缓解（CR）：患者肿瘤病灶较完全消失；（2）部分缓解（PR）：患者可测肿瘤病灶直径总和较治疗前降低 30% 以上；（3）疾病稳定（SD）：患者肿瘤病灶直径总和减少程度未及 PR，增长程度未及疾病进展（PD）；（4）PD：患者肿瘤病灶直径总和较治疗前未明显降低或增加 20% 以上。其中临床有效率 =（CR+PR）/ 总例数 ×100%；有效控制率 =（CR+PR+SD）/ 总例数 ×100%。

1.4.3 肿瘤微环境指标检测 准备程序性死亡配体 1（programmed cell death-ligand 1，PD-L1）（丹麦 Dako 有限公司）、程序性死亡受体 1（programmed death-1，PD-1）（北京中杉金桥生物技术有限公司）及叉头框蛋白 P3（recombinant forkhead box protein P3，FoxP3）抗体（北京中杉金桥生物技术有限公司）。通过切片准

备、抗原封闭、一抗孵育、二抗孵育、TSA 信号放大显色、非共价键结合抗体去除、复染封片等操作，最终在全自动免疫荧光分析仪中计算治疗前、后肿瘤微环境中 PD-L1、PD-1、及 Fox P3 阳性细胞所占百分比。

1.4.4 血清免疫指标检测 分别于治疗前及治疗 2 周后抽取患者空腹状态下外周血，采用流式细胞仪和配套的试剂盒检测外周血 T 淋巴细胞亚群（CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+、CD_4^+/CD_8^+）含量；分离患者血清，采用酶联免疫吸附法检测患者血清中炎症因子白介素 6（IL-6）、白介素 8（IL-8）、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、干扰素 γ（IFN-γ）表达水平。

1.4.5 不良反应 比较治疗后 2 组患者的胃肠道不良反应、皮疹、肝功能损伤和白细胞减少等的发生率。

1.4.6 生活质量评估 根据 EORTC QLQ-C30 的标准[8]评估两组患者治疗 2 周期后的情绪、认知、疼痛、疲劳和呼吸状况。

1.5 统计分析 使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间对比采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验；计数资料以〔n（%）〕表示，组间对比采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者年龄、BMI、吸烟史比例、月经状态比例、TNM 分期比例、淋巴结状态比例、组织学分级比例比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.2 两组患者治疗效果比较 治疗后两组患者 CR、PR、SD、PD 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；研究组患者临床有效率、有效控制率均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 两组患者血液指标比较 治疗前对照组和研究组患者 CD_3+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+、IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后研究组患者外周血 CD_3^+、CD_4^+、及 CD_4^+/CD_8^+ 水平高于对照组，CD_8^+、IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后两组患者外周血 CD_3^+、CD_4^+、及 CD_4^+/CD_8^+ 水平均高于治疗前，CD_8^+T、IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ 水平均低于治疗前，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.4 两组患者肿瘤微环境指标水平比较 治疗前对照组和研究组患者 PD-L1 阳性细胞百分比≥ 25% 比例、PD-1 阳性细胞百分比≥ 65% 比例、FoxP3 阳性细胞百分比≥ 0.45% 比例比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后研究组患者 PD-L1 阳性细胞百分比≥ 25% 比例、PD-1 阳性细胞百分比≥ 65% 比例高于对照组，FoxP3 阳性细胞百分比≥ 0.45% 比例低于对照组，差异有统

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients between the two groups

组别	例数	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	吸烟史〔n（%）〕	月经状态〔n（%）〕		TNM 分期〔n（%）〕		
					绝经前	绝经后	Ⅱ	Ⅲa	Ⅲb
对照组	46	61.2 ± 7.4	23.7 ± 4.1	5（10.9）	19（41.3）	27（58.7）	5（10.9）	20（43.5）	21（45.7）
研究组	46	60.2 ± 8.2	24.1 ± 3.4	4（8.7）	21（45.7）	25（54.4）	7（15.2）	19（41.3）	20（43.5）
χ^2（t）值		0.009[a]	0.003[a]	0.123	0.177		0.383		
P 值		0.924	0.956	0.725	0.674		0.826		

组别	淋巴结状态〔n（%）〕				组织学分级〔n（%）〕		
	N0	N1+N1min	N2	N3	G1	G2	G3
对照组	8（17.4）	23（50.0）	10（21.7）	5（10.9）	1（2.2）	20（43.5）	25（54.3）
研究组	9（19.6）	21（45.7）	9（18.6）	7（15.2）	0	18（39.1）	28（60.9）
χ^2（t）值	0.536				1.275		
P 值	0.911				0.529		

注：[a] 表示 t 值；BMI= 体质指数

表 2 两组患者治疗后疗效评价〔n（%）〕

Table 2 Evaluation of the efficacy of patients in both groups after treatment

组别	例数	CR	PR	SD	PD	临床有效率	有效控制率
对照组	46	5（10.9）	15（32.6）	12（26.1）	14（30.4）	20（43.5）	32（69.6）
研究组	46	12（26.1）	22（47.8）	7（15.2）	5（10.9）	34（73.9）	41（89.1）
χ^2 值		3.536	2.215	1.658	4.301	4.091	4.182
P 值		0.060	0.137	0.198	0.052	0.043	0.041

注：CR= 完全缓解，PR= 部分缓解，SD= 疾病稳定，PD= 疾病进展

计学意义（$P<0.05$）；治疗后研究组患者 PD-L1 阳性细胞百分比≥ 25% 比例、PD-1 阳性细胞百分比≥ 65% 比例高于治疗前，FoxP3 阳性细胞百分比≥ 0.45% 比例低于治疗前，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生率水平比较 两组患者在治疗期间胃肠道不良反应、皮疹、肝功能损伤及白细胞减少等不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 5。

2.6 两组患者治疗后生活质量比较 治疗后研究组患者情绪、认知分数高于对照组，疼痛、呼吸困难、疲劳分数低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 6。

3 讨论

国内外流行病学调查发现乳腺癌的发病率呈逐年升高状态，且有年轻化的趋势[6]，遗传、不良的生活习惯、膳食结构的改变、肥胖、精神情绪刺激等均使其发病率增加。GLOBOCAN 2020 数据统计分析结果显示：2020 年全球乳腺癌有 2 261 419 例，占总体癌症发病率的 11.7%，且首次超过肺癌成为全球发病率最高的癌症；且在全球 185 个国家中，有 159 个国家乳腺癌的发病率占首位，是女性癌症患者的首要死因[9-10]。

近年来，随着基因测序技术的进步与发展，肿瘤微环境概念的提出为癌症的研究提供了新视野。肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展中发挥了重要作用，PAGET 将这种关系比做成“种子（癌细胞）”与“土壤（肿瘤微环境）”的关系，即“种子和土壤理论”[11]。肿瘤微环境是一个复杂庞大的微观生物学体系，是由免疫细胞、炎症细胞、微血管、肿瘤相关的成纤维细胞及各种细胞因子及趋化因子等组成[12]，与肿瘤的发生、成长及转移关系密切，两者相互依赖、相互对抗[13]。在肿瘤的进展中有许多重要的生物学标志，包括持续的增值信号、抗细胞凋亡、永久复制、血管的新生、侵袭转移、免疫逃逸、获得表型可塑等，肿瘤微环境可被视为上述级联过程的媒介，为肿瘤的成长提供至关重要的链接[14]。而慢性炎症和免疫反应则是肿瘤发生、发展的重要分子

表 3 两组患者治疗前、后 T 淋巴细胞水平、炎症因子水平比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Comparison of the levels of T lymphocyte and inflammatory factors between the two groups

组别	例数	CD_3^+（%）				CD_4^+（%）			
		治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值
对照组	46	40.12 ± 3.45	55.32 ± 4.02	21.342	0.001	30.02 ± 3.87	33.23 ± 2.79	8.546	0.001
研究组	46	41.21 ± 4.02	66.31 ± 4.65	28.347	0.001	30.62 ± 4.01	38.53 ± 5.03	11.326	0.001
t 值		0.213	13.242			0.413	9.324		
P 值		0.876	0.001			0.765	0.013		

组别	CD_8^+（%）				CD_4^+/CD_8^+				IL-6（μg/L）			
	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值
对照组	34.52 ± 2.89	28.48 ± 3.45	16.349	0.001	0.92 ± 0.15	1.35 ± 0.20	8.534	0.001	4.24 ± 1.02	3.03 ± 1.23	11.212	0.001
研究组	33.82 ± 4.22	24.63 ± 3.43	20.398	0.001	1.05 ± 0.18	1.65 ± 0.18	14.231	0.001	4.02 ± 0.98	2.01 ± 0.87	15.237	0.001
t 值	0.335	10.426			0.117	3.213			0.786	9.234		
P 值	0.798	0.010			0.912	0.011			0.654	0.003		

组别	IL-8（μg/L）				TNF-α（μg/L）				IFN-γ（μg/L）			
	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{配对}$值	P 值
对照组	36.35 ± 3.41	15.64 ± 3.56	24.542	0.001	8.06 ± 1.87	7.05 ± 1.37	7.845	0.001	10.76 ± 2.34	8.65 ± 2.23	13.234	0.001
研究组	35.88 ± 4.22	10.32 ± 2.49	29.765	0.001	7.95 ± 1.91	6.11 ± 2.01	9.113	0.001	9.88 ± 2.04	7.34 ± 1.98	15.623	0.001
t 值	0.203	14.233			0.187	5.323			0.196	4.899		
P 值	0.866	0.001			0.913	0.012			0.900	0.011		

注：IL-6= 白介素 6，IL-8= 白介素 8，TNF-α = 肿瘤坏死因子 α，IFN-γ = 干扰素 γ

表 4 两组肿瘤微环境指标水平比较〔n（%）〕

Table 4 Comparison of tumor microenvironment indicators levels between the two groups

组别	例数	PD-L1 阳性细胞百分比≥ 25% 比例（%）				PD-1 阳性细胞百分比≥ 65% 比例（%）				FoxP3 阳性细胞百分比≥ 0.45% 比例（%）			
		治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值
对照组	46	15（32.61）	18（39.13）	0.425	0.514	14（30.43）	17（36.96）	0.438	0.508	32（69.57）	28（60.87）	0.767	0.381
研究组	46	14（30.43）	28（60.87）	8.587	0.003	14（30.43）	27（58.70）	7.436	0.006	33（71.74）	18（39.13）	9.900	0.002
χ^2 值		0.050	4.348			0.001	4.356			0.052	4.348		
P 值		0.822	0.037			0.999	0.037			0.819	0.037		

注：PD-L1= 程序性死亡配体 1，PD-1= 程序性死亡受体 1，FoxP3= 及叉头框蛋白 P3

表 5 两组治疗期间不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions during treatment between the two groups

组别	例数	胃肠道反应	皮疹	肝功能损伤	白细胞减少
对照组	46	12（26.1）	2（4.3）	4（8.7）	18（39.1）
研究组	46	11（23.9）	3（6.5）	3（6.5）	20（43.5）
χ^2 值		0.211	0.198	0.188	0.176
P 值		0.865	0.881	0.901	0.919

表 6 两组患者治疗后生活质量比较

Table 6 Comparison of life quality of the patients between the two groups

组别	例数	情绪分数	认知分数	疼痛分数	呼吸困难分数	疲劳分数
对照组	46	56.23±8.32	50.32±10.01	28.53±5.23	21.42±3.89	48.67±8.42
研究组	46	76.32±7.90	66.42±9.87	19.42±4.98	9.43±2.56	20.32±4.57
t 值		23.341	21.296	17.456	26.323	24.121
P 值		0.001	0.004	0.009	0.001	0.001

生物学基础。慢性炎症在肿瘤形成的分子机制尚不明确，但相关研究显示长期炎性刺激可能增加细胞发生癌性病变的几率[15-16]，如：慢性肝炎、肝硬化患者获肝癌的比例远高于普通人群[17]；溃疡性结肠炎患者获得肠癌的风险高于普通人群近 2~7 倍[18]。而免疫反应在肿瘤细胞的发生和清除过程中起关键作用[19]，尤其是 T 淋巴细胞介导的细胞免疫。

乳腺癌作为高度异质性的恶性肿瘤，其治疗方案主要依据癌细胞免疫组化结果来判定。HER-2 阳性乳腺癌是其组织学分级中较差的一种，具有预后差、肿瘤生长速度快、恶性率高、易复发转移等特点。随着放、化疗技术的发展，乳腺癌已是治疗有效率及生存率较高的肿瘤之一，而双靶治疗则是近年来乳腺癌新辅助治疗的发展趋势且在既往的多项临床研究中获得证实。曲妥珠单抗作为最早上市的抗 HER-2 阳性经典用药，其主要作用机制是抑制癌细胞的 HER-2 同源二聚体信号通路从而抑制肿瘤细胞的生长[20]，但肿瘤细胞十分狡黠，在自身信号通路被抑制后会启动其他信号通路帮助癌细胞生长。因此，帕妥珠单抗弥补了曲妥珠单抗的不足，两者联合应用可同时抑制同源、异源二聚体的形成，从源头阻断信号的传导[21]。此外，两者配合可发挥抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（antibody dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC），更好的介导免疫细胞杀伤癌细胞，达到 1+1>2 的效果。研究显示，IL-6 是一种多效细胞因子，与细胞生长、凋亡和增殖等关系密切；IL-8 具有致瘤性和促血管生成等作用[22]。TNF-α 由巨噬细胞和单核细胞产生，生理情况下对免疫监测和肿瘤抑制具有积极作用，病理增多状态有促进肿瘤发生和转移的作用；IFN 则是一种具有调节免疫、抗病毒作用的细胞因子，其中 IFN-γ 有抑制肿瘤细胞生长的作用[23]。本研究结果显示，接受曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 多西紫杉醇治疗可改善患者炎症因子 IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ 水平，提示该治疗方案能有效降低患者炎症反应，进而降低炎性微环境对肿瘤细胞的促进作用。恶性肿瘤患者的免疫功能紊乱，尤其是 T 淋巴细胞所介导的细胞免疫。CD_3^+、CD_4^+ 是辅助性 T 淋巴细胞，具有免疫监测及抗肿瘤作用，而 CD_8^+ 则具有细胞杀伤及免疫抑制作用，可抑制抗体的合成、分泌[24]。本研究发现，研究组患者的 CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+ 水平均高于治疗前、CD_8^+ 水平均低于治疗前，说明新辅助治疗可有效提高患者免疫功能，有利于患者恢复。Treg 细胞是一类维持免疫稳态、调节免疫平衡的 T 淋巴细胞亚群，其基因表达谱的核心就是 Fox P3[25]。然而，Fox P3 表达量越高，癌症患者的预后就越差[26]。本研究中研究组的 Fox P3 阳性细胞百分比≥ 25% 比例由 72% 下降至 54%，PD-L1、PD-1 的阳性细胞百分比显著提高，表明新辅助治疗在促进免疫反应、降低肿瘤免疫逃逸方面也发挥了积极作用。

综上所述，双靶治疗联合化疗可明显改善 HER-2 阳性乳腺癌患者的免疫指标及肿瘤微环境，对于其治疗及预后具有积极作用。但因本研究样本量偏小、缺乏长期后期随访，结果可能存在一定偏移。后续研究应增加研究样本数量、延长随访时间、增加数据的真实性，为临床提供更有意义的参考。

作者贡献：裴蓓提出研究构思；成琳、许凌云进行可行性分析、研究指导；裴蓓、成琳参与数据采集、整理；裴蓓负责数据的收集、统计分析及撰写论文，对论文负责；许凌云进行写作指导及论文修订。

本文无利益冲突

参考文献

[1] KOLAK A，KAMINSKA M，SYGIT K，et al. Primary and secondary prevention of breast cancer[J]. Ann Agric Environ Med，2017，24(4)：549-553. DOI: 10.26444/aaem/75943.

[2] 冀辰辰，李健斌，江泽飞. HER-2 阳性乳腺癌分层治疗新策略[J]. 中国肿瘤临床，2022，49（22）：1147-1150.
JI C C，LI J B，JIANG Z F. New strategy for stratified treatment of HER-2-positive breast cancer［J］. Chinese Journal of Clinical Oncology，2022，49（22）：1147-1150.

[3] TAN A R，IM S A，MATTAR A，et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer （FeDeriCa）：a randomised，open-label，multicentre，non-inferiority，phase 3 study［J］. Lancet Oncol，2021，22（1）：85-97. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2.

[4] PROF，LUCA，GIANNI，et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced，inflammatory，or early-stage HER2-positive breast cancer （NeoSphere）：a multicentre，open-label，phase 2 randomised

trial [J] . Lancet Oncol，2016，17（6）: 791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

[5] HURVITZ S A，MARTIN M，JUNG K H，et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study [J] . J Clin Oncol，2019，37（25）: 2206-2216. DOI: 10.1200/JCO.19.00882.

[6] 李文涛 .《中国女性乳腺癌筛查标准（T/CPMA 014-2020）》解读 [J] . 中华实用诊断与治疗杂志，2021，35（5）: 433-435. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2021.05.001.
LI W T. Interpretation of female breast cancer screening guideline of China （T/CPMA 014-2020）[J] . Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy，2021，35（5）: 433-435. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2021.05.001.

[7] 刘秋华，林榕波 . 实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 指南 1.1 版 [C] . // 第十二届全国临床肿瘤大会暨 2009 年 CSCO 学术年会，2009.

[8] 罗飞，梁小波 . EORTC QLQ-C30 在乳腺癌中的应用现状 [J] . 山西医药杂志，2006，35（4）: 320-322. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2006.04.018.

[9] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin，2021，71（3）: 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[10] FIDLER I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J] . Nat Rev Cancer，2003，3（6）: 453-458. DOI: 10.1038/nrc1098.

[11] 张赟，王小凡 . 肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述 [J] . 中国科学：生命科学，2022，52（9）: 1377-1390.
ZHANG Y，WANG X F. Microenvironmental regulation of tumor initiation and development[J]. Scientia Sinica: Vitae，2022，52(9): 1377-1390.

[12] QIAN B Z，LI J F，ZHANG H，et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis [J] . Nature，2011，475（7355）: 222-225. DOI: 10.1038/nature10138.

[13] LI Y，HE Y，PENG J Y，et al. Mutant Kras co-opts a proto-oncogenic enhancer network in inflammation-induced metaplastic progenitor cells to initiate pancreatic cancer [J] . Nat Cancer，2021，2（1）: 49-65. DOI: 10.1038/s43018-020-00134-z.

[14] ANGELO，SANGIOVANNI. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance [J] . Gastroenterology，2004，126（4）: 1005-1014. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.049.

[15] SQUIRES H，PANDOR A，THOKALA P，et al. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal [J] . Pharmacoeconomics，2018，36（1）: 29-38. DOI: 10.1007/s40273-017-0556-7.

[16] NICOLAZZI M A，CARNICELLI A，FUORLO M，et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer [J] . Eur Rev Med Pharmacol Sci，2018，22（7）: 2175-2185. DOI: 10.26355/eurrev_201804_14752.

[17] HURVITZ S A，MARTIN M，SYMMANS W F，et al. Neoadjuvant trastuzumab，pertuzumab，and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer （KRISTINE）: a randomised，open-label，multicentre，phase 3 trial [J] . Lancet Oncol，2018，19（1）: 115-126. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7.

[18] 郭跃，王少波，曾昊，等 . 溃疡性结肠炎相关性结肠癌与偶发性结直肠癌的差异基因分析 [J] . 中国现代医药杂志，2022，24（5）: 10-14.

[19] 董优优，陈昌国 . IFN-γ 受体 1 与部分疾病关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志，2022，43（16）: 2032-2037.

[20] 周涵星，徐菲 . 乳腺癌抗 HER2 单克隆抗体研究进展 [J] . 中国临床新医学，2022，15（6）: 488-495. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.06.04.

[21] FARUKI H，MAYHEW G M，SERODY J S，et al. Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma gene expression subtypes demonstrate significant differences in tumor immune landscape [J] . J Thorac Oncol，2017，12（6）: 943-953. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.03.010.

[22] VANG A R，SHAITELMAN S F，RASMUSSEN J C，et al. Plasma cytokines/chemokines as predictive biomarkers for lymphedema in breast cancer patients [J] . Cancers，2023，15（3）: 676. DOI: 10.3390/cancers15030676.

[23] OWAKI R，DEGUCHI T，KONNAI S，et al. Regulation of programmed death ligand 1 expression by interferon-γ and tumour necrosis factor-α in canine tumour cell lines [J] . Vet Comp Oncol，2023. DOI: 10.1111/vco.12886.

[24] MUTKA M，JOENSUU K，ERAY M，et al. Quantities of CD_3^+，CD_8^+ and CD_{56}^+ lymphocytes decline in breast cancer recurrences while CD_4^+ remain similar [J] . Diagn Pathol，2023，18（1）: 3. DOI: 10.1186/s13000-022-01278-5.

[25] SUN Y L，WANG Y，LU F，et al. The prognostic values of FOXP3+ tumor-infiltrating T cells in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . Clin Transl Oncol，2023. DOI: 10.1007/s12094-023-03080-1.

[26] SHANG B，LIU Y，JIANG S J，et al. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis [J] . Sci Rep，2015，5: 15179. DOI: 10.1038/srep15179.

（收稿日期：2022-12-12；修回日期：2023-02-15）
（本文编辑：宋春梅）